

Odwracalne tętnicze nadciśnienie płucne jako powikłanie leczenia dazatynibem, ze skuteczną i bezpieczną kontynuacją terapii przewlekłej białaczki szpikowej nilotynibem

Reversible pulmonary arterial hypertension as a complication of dasatinib treatment, with efficacious and safe continuation of chronic myeloid leukaemia therapy with nilotinib

Elżbieta Patkowska¹, Ewa Lech-Marańda¹, Szymon Darocha²,
Marcin Kurzyna², Adam Torbicki², Krzysztof Warzocha¹

¹Klinika Hematologii, Instytut Hematologii i Transfuzjologii, Warszawa

²Klinika Krążenia Płucnego i Chorób Zakrzepowo-Zatorowych, Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego,
Europejskie Centrum Zdrowia, Otwock

Streszczenie

W leczeniu przewlekłej białaczki szpikowej (CML) oraz ostrej białaczki limfoblastycznej z chromosomem Filadelfia stosuje się inhibitory kinaz tyrozynowych, w tym dazatynib. W ostatnich latach zaczęły się pojawiać pojedyncze doniesienia o wpływie długotrwałego leczenia dazatynibem na rozwój tętniczego nadciśnienia płucnego (PAH). Tętnicze nadciśnienie płucne jest rzadkim działaniem niepożądanym, w większości przypadków odwracalnym po zaprzestaniu terapii dazatynibem. W pracy przedstawiono przypadek 39-letniej chorej na CML rozpoznanej w fazie przewlekłej we wrześniu 2005 roku. Początkowo chora była leczona hydroksymocznikiem przez 4 miesiące, następnie zaś imatynibem przez 60 miesięcy. W dalszej kolejności, z powodu oporności na imatynib, zastosowano dazatynib. Po około 3 latach leczenia dazatynibem obserwowano postępujące ograniczenie tolerancji wysiłku fizycznego z towarzyszącą dusznością. Stwierdzono limfocytarny wysięk w jamie opłucnej oraz PAH potwierdzone cewnikowaniem serca. Po wykluczeniu innych przyczyn PAH i biorąc pod uwagę możliwość wywołania PAH przez dazatynib, lek odstawiono. Leczenie CML kontynuowano, stosując nilotynib, a w leczeniu PAH zastosowano sildenafil. W związku z normalizacją parametrów klinicznych oraz hemodynamicznych sildenafil odstawiono po około 1,5 roku stosowania. Ustąpienie PAH potwierdzono po 4 tygodniach od zaprzestania leczenia sildenafiliem. W badaniu cewnikowania serca wykazano prawidłowe wartości ciśnienia w tętnicy płucnej (PAP) w spoczynku i w trakcie wysiłku fizycznego. Leczenie nilotynibem nie wpływało niekorzystnie na PAP, umożliwiło natomiast osiągnięcie większej odpowiedzi molekularnej CML.

Słowa kluczowe: tętnicze nadciśnienie płucne, przewlekła białaczka szpikowa, dazatynib, nilotynib, inhibitory kinazy tyrozynowej, sildenafil

Hematologia 2013; 4, 1: 76–83

Adres do korespondencji: Elżbieta Patkowska, Klinika Hematologii, Instytut Hematologii i Transfuzjologii, ul. Indiry Gandhi 14, 02–776 Warszawa, e-mail: epatkowska@ihit.waw.pl

Abstract

Tyrosine kinase inhibitors, such as dasatinib, are used in the treatment of chronic myeloid leukemia (CML) and acute lymphoblastic leukemia (ALL) associated with the Philadelphia chromosome. Recently however, dasatinib-related pulmonary arterial hypertension (PAH) has been described, which is a rarely arising side effect, and in most cases reversible after discontinuating the dasatinib therapy. A case study is presented of a 39-year-old woman in whom CML was diagnosed in 2005. Therapy had been started with hydroxyurea and continued for 4 months, followed by treatment with imatinib that continued on for 60 months. Due to resistance, imatinib was then replaced by dasatinib. Following 3 years treatment, the patient presented with dyspnoea after performing physical effort, where lymphocyte-predominant pleural effusions together with pulmonary artery hypertension were detected. When secondary causes of PAH had been excluded, a diagnosis of dasatinib-related PAH was made. The dasatinib was therefore discontinued and the patient received nilotinib therapy for treating CML and sildenafil therapy for the PAH. The latter treatment was however halted after 1.5 years, as by then the PAH symptoms had been resolved; this having been confirmed after 4 weeks, where normal pulmonary artery pressure (PAP) was observed during rest and on exertion following heart catheterization. A major molecular response of the CML was thus achieved using the nilotinib treatment without increasing PAP.

Key words: pulmonary arterial hypertension, chronic myeloid leukemia, dasatinib, nilotinib, tyrosine kinase inhibitors, sildenafil

Hematologia 2013; 4, 1: 76–83

Wprowadzenie

W terapii przewlekłej białaczki szpikowej (CML, *chronic myeloid leukemia*) oraz ostrej białaczki limfoblastycznej (ALL, *acute lymphoblastic leukemia*) z obecnością chromosomu Filadelfia (Ph, *Philadelphia*) stosuje się inhibitory kinaz tyrozynowych (TKI, *tyrosine kinase inhibitors*), w tym imatynib, nilotynib, dazatynib oraz bozutylinb i ponatynib (dwa ostatnie TKI zarejestrowane przez Agencję ds. Żywności i Leków [FDA, *Food and Drug Administration*] w 2012 r.). Inhibitory kinaz tyrozynowych, choć zwykle dobrze tolerowane, u części pacjentów powodują niepożądane działania hematologiczne i niehematologiczne, u większości w stopniu łagodnym do umiarkowanego. W przypadku ciężkich działań niepożądanych, 3. i 4. stopnia według Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organization*), leczenie przerywa się na pewien czas lub lek odstawia na stałe. Działania niepożądane dotyczące serca i płuc, a w szczególności występowanie wysięków opłucnowych, niewydolności serca i uogólnionych obrzęków, częściej obserwowano po zastosowaniu dazatynibu niż imatynibu [1–4]. Niewydolność serca w trakcie terapii imatynibem występowała z częstością 1,7–3,8% [5, 6]. Z kolei po zastosowaniu nilotynibu odnotowywano, zależne od stężenia leku, wydłużenie repolaryzacji komórek skutkujące wydłużeniem odcinka QT w elektrokardiogramie

(EKG) oraz rzadkie (0,1–1%) przypadki nagłych zgonów u pacjentów z chorobą serca w wywiadzie lub obciążonych istotnymi kardiologicznymi czynnikami ryzyka [7]. Rzadko opisywanym działaniem niepożądanym w trakcie długotrwałej terapii dazatynibem jest nadciśnienie płucne (PH, *pulmonary hypertension*) [8–17].

Nadciśnienie płucne, zgodnie z wytycznymi Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ECS, *European Cardiology Society*), jest definiowane jako nieprawidłowy wzrost średniego ciśnienia w tętnicy płucnej (mPAP, *mean pulmonary artery pressure*) powyżej 25 mm Hg w badaniu cewnikowania serca w spoczynku. Nadciśnienie płucne podejrzewa się, gdy ciśnienie skurczowe w prawej komorze (RVSP, *right ventricular systolic pressure*) wynosi powyżej 35 mm Hg w doplerowskim badaniu echokardiograficznym. W klasyfikacji klinicznej wyodrębniono pięć grup etiologicznych PH. Do pierwszej grupy zalicza się tętnicze nadciśnienie płucne (PAH, *pulmonary arterial hypertension*) obejmujące postaci: idiopatyczne, rodzinne, indukowane lekami, związane z niektórymi schorzeniami, takimi jak choroby tkanki łącznej, zakażenie ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV, *human immunodeficiency virus*), nadciśnienie wrotne, wrodzone wady przebiegowe na poziomie serca i dużych naczyń, schistosomatozę, przewlekłą niedokrwistość hemolityczną, nadciśnienie płucne noworodków. Zgodnie z klasyfikacją kliniczną

PH występujące u chorych na CML długotrwale leczonych dazatynibem należy do grupy pierwszej, czyli PAH indukowanego lekami. Grupa druga obejmuje przypadki PH wtórne do lewokomorowej niewydolności serca, grupa trzecia — PH wtórne do chorób płuc i przewlekłej hipoksemii, grupa czwarta — przewlekłe zakrzepowo-zatorowe PH, a grupa piąta — PH o niejasnej przyczynie lub wieloczynnikowej etiologii [18, 19]. Charakterystyczną cechą PAH (grupa 1. w klinicznej klasyfikacji PH) jest proliferacja wszystkich warstw ściany drobnych tętniczek płucnych z istotną dysfunkcją śródbłonna, co prowadzi do wzrostu oporu płucnego i, w mechanizmie kompensacyjnym, wzrostu ciśnienia w tętnicy płucnej (PAP, *pulmonary artery pressure*), tak by był utrzymany przepływ płucny [18, 19].

Początkowe objawy PH są nieswoiste. Często obserwuje się ograniczenie wydolności fizycznej z uczuciem zmęczenia, osłabienia i bólów wysiłkowych w klatce piersiowej. W bardziej zaawansowanych postaciach zdarzają się zasnienia w czasie wykonywania wysiłku fizycznego. W trakcie postępu choroby dołączają się objawy niewydolności serca prowadzące do zespołu małego rzutu. Śmiertelność mimo swoistego leczenia sięga około 10% rocznie [18, 19].

Podstawą rozpoznania PH jest ocena hemodynamiki krążenia płucnego w trakcie cewnikowania tętnicy płucnej, najczęściej za pomocą cewnika Swana-Ganza i wykluczenie innych przyczyn nieprawidłowego PAP, co wymaga szerokiej diagnostyki różnicowej. Średnie ciśnienie w tętnicy płucnej przekraczające 25 mm Hg i ciśnienie zaklinowania w kapilarach płucnych (PCWP, *pulmonary capillary wedge pressure*) powyżej 15 mm Hg w spoczynku potwierdza rozpoznanie PH [18, 19].

Poniżej przedstawiono przypadek chorej na CML, u której w trakcie leczenia dazatynibem doszło do rozwoju PAH. Po odstawieniu dazatynibu i przejściowym leczeniu sildenafilem uzyskano ustąpienie PAH, potwierdzone w badaniu cewnikowania serca. Terapię CML kontynuowano, stosując nilotynib, co umożliwiło osiągnięcie większej odpowiedzi molekularnej (MMoR, *major molecular response*).

Opis przypadku

U 32-letniej chorej we wrześniu 2005 roku rozpoznano CML w fazie przewlekłej. W wywiadzie nie stwierdzono istotnych dolegliwości czy chorób przewlekłych. W morfologii krwi obwodowej występowały: leukocytoza (WBC, *white blood cells*)

wynosząca 187,5 G/l, umiarkowana niedokrwistość normocytowa (stężenie hemoglobiny [Hb] 10,1 g/dl, liczba krwinek czerwonych [RBC, *red blood cells*] 3,59 T/l) oraz nadpłytkowość (liczba płytek krwi [PLT, *platelets*] 1159 G/l). W rozmazie krwi obwodowej stwierdzono obecność: 1% mieloblastów, 4% mielocytów, 12% metamielocytów, 7% pałek, 42% segmentów i 15% bazofili. Badania dodatkowe wykazały obniżoną aktywność fosfatazy alkalicznej granulocytów (FAG) wynoszącą 1 przy normie 15–65. W badaniu przedmiotowym stwierdzono splenomegalię (dolny brzeg śledziony wyczuwalny 9 cm poniżej łuku żebrowego w linii środkowo-obojęzycznej lewej). W badaniu ultrasonograficznym (USG) jamy brzusznej również opisano splenomegalię (wymiar podłużny — 21 cm). W badaniu cytogenetycznym szpiku kostnego metodą prążkową przeanalizowano dziesięć metafaz, w których stwierdzono obecność translokacji (9;22). Badanie techniką fluorescencyjnej hybrydizacji *in situ* (FISH, *fluorescent in situ hybridization*) szpiku kostnego wykazało obecność genu fuzyjnego *BCR-ABL1* w 96% komórek. Ryzyko względne progresji choroby, oszacowane według wskaźnika Hasforda, wynosiło 1187,2 i wskazywało na grupę pośredniego ryzyka, natomiast według wskaźnika Sokala wynosiło 1,63 oraz EUTOS 141 i wskazywało na grupę wysokiego ryzyka.

Początkowo, przez 4 miesiące, stosowano hydroksymocznik (HU, *hydroxyurea*), nie osiągając całkowitej odpowiedzi hematologicznej (CHR, *complete hematologic response*). W styczniu 2006 roku rozpoczęto leczenie imatynibem w dawce modyfikowanej 400–600 mg/dobę; okresowo lek odstawiano. Imatynib podawano łącznie przez 18 miesięcy. W trakcie leczenia występowała toksyczność niehematologiczna, pod postacią zwiększenia aktywności aminotransferaz, 3. stopnia według WHO, co skutkowało odstawianiem leku. Po 18 miesiącach stosowania imatynibu stwierdzono niepowodzenie leczenia, czyli CHR i większą odpowiedź cytogenetyczną (MCyR, *major cytogenetic response*). Z tego względu we wrześniu 2007 roku rozpoczęto leczenie dazatynibem w dawce 100 mg/dobę. Po 3 miesiącach leczenia utrzymywała się CHR i osiągnięto całkowitą odpowiedź cytogenetyczną (CCyR, *complete cytogenetic response*). Dazatynib łącznie stosowano przez około 3 lata, do listopada 2010 roku, obserwując utrzymywanie się CHR i CCyR, ale bez istotnej odpowiedzi molekularnej. Nie stwierdzano hepatotoksyczności.

Od lipca 2010 roku u pacjentki występowała duszność i związane z tym stopniowe pogarszanie się tolerancji wysiłku fizycznego, dodatkowo

obecne były kaszel i osłabienie. W listopadzie 2010 roku wystąpiło zapalenie płuc z częściową niewydolnością oddechową i obecnością płynu w obu jamach opłucnowych. Echokardiografia przezklatkowa (TTE, *transthoracic echocardiography*) serca ujawniła powiększone prawą komorę i prawy przedsionek oraz umiarkowaną falę zwrotną przez zastawkę trójdzielną o dużej prędkości odpowiadającej RVSP około 97 mm Hg, a więc objawy sugerujące istotne PH. Odstawiono wówczas dazatynib. Po zastosowaniu antybiotykoterapii dożylniej uzyskano ustąpienie radiologicznych cech zapalenia płuc oraz poprawę stanu ogólnego chorej. Ze względu na utrzymujący się płyn w prawej jamie opłucnej wykonano torakocentezę, ewakuując około 300 ml żółtego płynu. Badanie ogólne wskazywało na wysięk limfocytarny. W badaniu cytologicznym nie stwierdzono komórek nowotworowych. Posiew płynu był jałowy; w preparacie bezpośrednim ani w hodowli nie wykazano obecności prątków gruźlicy.

Po ustąpieniu zapalenia płuc u chorej utrzymywały się: niewydolność serca w III klasie czynnościowej niewydolności serca według NYHA (*New York Heart Association*)/WHO, podwyższone wartości RVSP w TTE oraz podwyższone stężenie N-końcowego fragmentu peptydu natriuretycznego typu B (NT-proBNP, *N-terminal pro-B-type natriuretic peptide*) w surowicy krwi, wynoszące 1072 pg/ml (norma 0–125 pg/ml). W EKG stwierdzano miarowy rytm zatokowy o częstotliwości 74/minutę, prawoprogram i ujemne załamki T w odprowadzeniach przedsercowych od V1 do V3. W cewnikowaniu prawego serca wykazano podwyższone wartości PAP: 76 mm Hg/25 mm Hg, średnie 44 mm Hg oraz naczyniowego oporu płucnego (PVR, *pulmonary vascular resistance*) wynoszącego 7,42 jednostki Wooda. Wskaźnik sercowy (CI, *cardiac index*) oszacowany na 2,62 l/min/m² oraz ciśnienie zaklinowania w kapilarach płucnych (PCWP, *capillary wedge pressure*) wynoszące 11 mm Hg były prawidłowe. Ponadto w ostrym teście hemodynamicznym nie wykazano wazoreaktywności naczyń płucnych. W angiografii tomografii komputerowej płuc wykluczono zatorowość płucną. Wyniki badania spirometrycznego oraz pletyzmograficznego były prawidłowe. Wykluczono obecność przeciwciał przeciwko cytoplazmie neutrofilów (ANCA, *antineutrophil cytoplasmic antibodies*) i anty-HIV. W badaniu USG jamy brzusznej opisano prawidłową średnicę żyły wrotnej; nie stwierdzono cech nadciśnienia wrotnego. W echokardiografii, w tym przezprzełykowej (TEE, *transesophageal echocardiography*), wykluczono dysfunkcję lewej części serca oraz nieprawidłowości serca i dużych naczyń.

Nie znaleziono innego stanu chorobowego, który mógłby tłumaczyć podwyższone PAP. Na podstawie wykonanych badań rozpoznano PAH. Wywiad rodzinny w kierunku PAH był negatywny. Pacjentka nie przyjmowała, poza dazatynibem, innych leków ani używek mogących wywołać PAH. Biorąc pod uwagę brak wazoreaktywności w badaniu hemodynamicznym oraz III klasę czynnościową niewydolności serca według NYHA/WHO rozpoczęto doustne leczenie inhibitorem fosfodiesterazy typu 5 — sildenafilem w dawce 60 mg/dobę.

Pojedyncze doniesienia z piśmiennictwa, dotyczące potencjalnego wpływu dazatynibu na rozwój PAH, spowodowały, że w dalszym leczeniu CML zastosowano nilotynib w dawce 800 mg/dobę. W momencie rozpoczęcia leczenia nilotynibem, tj. w styczniu 2011 roku, u chorej stwierdzano CHR, MCyR. Po 3 miesiącach stosowania leku osiągnięto CCyR, a po 18 miesiącach — MMoR. Tolerancja leczenia była dobra; nie obserwowano działań niepożądanych.

Ze względu na ustąpienie cech niewydolności serca, dobrą tolerancję wysiłku fizycznego, ocenioną jako I klasa czynnościowa niewydolności serca według NYHA/WHO, prawidłowe stężenie NT-proBNP, długi dystans marszu w teście 6-minutowym, normalizację obrazu TTE z ustąpieniem cech sugerujących PH, sildenafil odstawiono we wrześniu 2012 roku. Sildenafil stosowano łącznie przez około 1,5 roku. Po miesiącu od odstawienia sildenafilu wydolność fizyczna pozostawała stabilna. Wykonano cewnikowanie serca i stwierdzono prawidłowe wartości PAP, prawidłowy rzut serca i prawidłowy PVR. W dalszym etapie, w badaniu wysiłkowym z maksymalnym obciążeniem 100 Watt, PAP wynosiły 38 mm Hg/14 mm Hg, a średnie 25 mm Hg. Tym samym nie wykazano nadciśnienia w tętnicy płucnej, nawet w trakcie wysiłku fizycznego. Na podstawie przeprowadzonego panelu badań, w tym badania hemodynamicznego, potwierdzono całkowite ustąpienie PAH. Parametry kliniczne i hemodynamiczne pacjentki podsumowano w tabeli 1.

Dyskusja

Dazatynib jest TKI drugiej generacji wykazującym wysoką aktywność inhibitorową wobec wielu kinaz tyrozynowych, w tym BCR-ABL, kinaz z rodziny SRC (LYN, HCK), c-KIT, receptora płytkowopochodnego czynnika wzrostu (PDGF-R, *platelet-derived growth factor receptor*), kinaz receptora efryny. Jest stosowany w CML oraz ALL Ph(+) [17]. Długotrwała terapia dazatynibem

Tabela 1. Parametry kliniczne i hemodynamiczne chorej na przewlekłą białaczką szpikową i tętnicze nadciśnienie płucne (PAH)**Table 1.** Clinical and hemodynamic parameters of the patient with chronic myeloid leukemia and pulmonary arterial hypertension (PAH)

	Rozpoznanie PAH	Okres leczenia sildenafiliem			4 tygodnie po odstawieniu sildenafilu
Miesiące	0	+9	+13	+15	+18
RVSP [mm Hg]	90	x	x	39	32
PAP _{sk/roz/śr} [mm Hg]	76/25/44	x	x	x	28/9/16
PVR [dyn*s/cm ⁻⁵]	593	x	x	x	118
CO [l/min]	4.45	x	x	x	5,42
HR [/min]	73	70	62	66	72
NT-proBNP [pg/ml]	1072	92	63	< 60	47,6
6 MWT [m]	515	630	605	603	616
NYHA/WHO FC	3.	2.	2.	1.	1.

RVSP (right ventricular systolic pressure) — ciśnienie skurczowe w prawej komorze; PAP (pulmonary artery pressure) — ciśnienie w tętnicy płucnej; sk — skurczowe; roz — rozkurczowe; śr — średnie; PVR (pulmonary vascular resistance) — naczyniowy opór płucny; CO (cardiac output) — pojemność minutowa serca; HR (heart rate) — czynność serca; NT-proBNP (N-terminal pro-B-type natriuretic peptide) — N-końcowy fragment peptydu natriuretycznego typu B; 6 MWT (6-minute walk test) — test marszu 6-minutowego; WHO/NYHA FC (World Health Organization/New York Heart Association functional class) — klasyfikacja niewydolności serca wg NYHA/WHO

niesie ze sobą ryzyko wystąpienia PAH. Zachorowalność na PAH u chorych na CML nie jest znana; raportowano je u 1,2% pacjentów z CML leczonych dazatynibem w pierwszej linii w badaniu DASISION (*DASatinib versus Imatinib Study In treatment-Naive CML patients*) [1]. W badaniach klinicznych III fazy u chorych na CML leczonych dazatynibem w drugiej linii PAH o wszystkich stopniach nasilenia według WHO stwierdzano u mniej niż 1% pacjentów. Do tej pory nie udało się określić czynników ryzyka predysponujących do rozwoju tego schorzenia. W piśmiennictwie, poza badaniami klinicznymi, opisano 16 przypadków PAH związanych z leczeniem dazatynibem — 9 przypadków z francuskiego rejestru PH (*National Pulmonary Arterial Hypertension Registry*) i 7 pojedynczych opisów [8–17]. Dane kliniczne wymienionych wyżej pacjentów podsumowano w tabeli 2.

Na podstawie analizy zachorowań na PH odnotowanych we francuskim rejestrze, w okresie od listopada 2006 roku do września 2010 roku, Montani i wsp. [13] opisali 8 przypadków PAH u chorych na CML i jeden u pacjenta z ALL Ph(+) w trakcie leczenia dazatynibem. Częstość występowania PAH oszacowano na 0,45%. Związek rozwoju PAH z leczeniem dazatynibem wiązano z różnymi czynnikami. Rozpoczynając terapię dazatynibem, u pacjentów nie obserwowano objawów PAH, a w momencie jego rozpoznania nie stwierdzano innych chorób czy stanów, jak również leków ani toksyn mogących indukować PAH [10]. Należy pod-

kreślić, że u chorych na CML może wystąpić PH klasyfikowane w grupie piątej, czyli PH o niejasnej lub wieloczynnikowej etiologii [20–25]. Jednak, w przypadku wyżej wymienionego francuskiego rejestru PH, PAH stwierdzano tylko u pacjentów z CML leczonych dazatynibem, a po jego odstawieniu odnotowywano poprawę kliniczną i hemodynamiczną. Po zmianie leczenia CML na inny TKI, czyli nilotynib, nie obserwowano pogorszenia parametrów hemodynamicznych, klinicznych ani nawrotu PAH. Większość pacjentów nie wymagała specyficznego leczenia PAH; u części zastosowano antagonistów wapnia czy też inhibitory receptora endotelinowego. Tętnicze nadciśnienie płucne występowało po średnim okresie stosowania dazatynibu wynoszącym 34 miesiące (zakres 8–48 miesięcy), w dawkach 70–140 mg (średnio 100 mg). Obserwowano predylekcję do zachorowania wśród płci żeńskiej (88%), co wiązano z nieprawidłowymi mechanizmami regulacji metabolizmu estrogenów. Wystąpiły 2 zgony — jeden spowodowany prawokomorową niewydolnością serca związaną z fungemią *Candida albicans* i jeden nagły o nieznanej przyczynie. U wszystkich chorych obserwowano poprawę, natomiast u żadnego z nich nie uzyskano całkowitego ustąpienia PAH. Interesujący jest fakt, że wysięk opłucnowy poprzedził wystąpienie PAH u 66% pacjentów [13]. W opisywanym przez autorów przypadku limfocytarny wysięk opłucnowy również towarzyszył PAH. W pracy Montani i wsp. [13] po ustąpieniu wysięku opłucnowego objawy

Tabela 2. Charakterystyka chorych na przewlekłą białaczkę szpikową i tętnicze nadciśnienie płucne (PAH)
Table 2. Characteristics of patients with chronic myeloid leukemia and pulmonary arterial hypertension (PAH)

Badanie	Rozpoznanie: CML v. ALL Wiek w momencie rozpoznania PAH	Płeć	Terapia CML przed leczeniem dazatynibem	Leczenie PAH	Przebieg choroby
Mattei i wsp. [9]	CML 48 lat	M	INF- α , 2 \times allo-HSCT, imatynib	Brak specyficznego leczenia PAH	Po 9 miesiącach od odstawienia dazatynibu częściowe ustąpienie PAH
Sano i wsp. [8]	CML 61 lat	K	Imatynib	Sildenafil	Po 3 miesiącach od odstawienia dazatynibu utrzymywanie się PAH Po miesiącu terapii sildenafiliem ustąpienie PAH Kontynuacja terapii CML nilotynibem
Dumitrescu i wsp. [11]	CML 47 lat	M	PEG INF- α , imatynib	Sildenafil	Ustąpienie PAH Kontynuacja terapii CML nilotynibem
Hennings i wsp. [16]	CML 70 lat	M	HU, INF- α , imatynib	Sildenafil	Częściowe ustąpienie PAH
Rasheed i wsp. [12]	CML 41 lat	M	HU, imatynib	Brak specyficznego leczenia PAH	Częściowe ustąpienie PAH Kontynuacja terapii CML nilotynibem
Philibert i wsp. [15]	CML 37 lat	M	Brak (dazatynib w 1. linii leczenia CML)	Brak specyficznego leczenia PAH	Częściowe ustąpienie PAH po odstawieniu dazatynibu Ponowny wzrost ciśnienia w tętnicy płucnej w trakcie leczenia CML nilotynibem
Orlandi i wsp. [14]	CML 57 lat	K	Imatynib	Sildenafil	Ustąpienie PAH
Montani i wsp. [13]	CML 74 lata	K	INF- α 2B, HU, imatynib	Antagonista wapnia	Kontynuacja terapii CML nilotynibem
	CML 51 lat	K	INF- α 2B, HU, MP, imatynib	Brak specyficznego leczenia PAH	Kontynuacja terapii CML — HU
	CML 64 lat	K	Imatynib	Brak specyficznego leczenia PAH	Kontynuacja terapii CML nilotynibem Zgon po 12 miesiącach z powodu niewydolności serca w przebiegu fungemii <i>Candida albicans</i>
	CML 28 lat	K	INF- α 2B, Ara-C, imatynib	Brak specyficznego leczenia PAH	Kontynuacja terapii CML nilotynibem
	CML 59 lat	K	INF- α 2B, HU, imatynib	Brak specyficznego leczenia PAH	Kontynuacja terapii CML — HU
	CML 29 lat	K	INF- α 2B, HU, VCR, MP, MTX, Ara-C, imatynib	Bosentan	Kontynuacja terapii CML nilotynibem
	ALL 17 lat	K	VCR, MTX, DOXO, Ara-C	Brak specyficznego leczenia PAH	Kontynuacja terapii CML nilotynibem
	CML 39 lat	K	INF- α 2B, HU, imatynib	Bosentan	Brak dalszego leczenia CML
	CML 68 lat	M	HU, imatynib	Brak specyficznego leczenia PAH	Dalsze leczenie CML nilotynibem Nagły zgon po 8 miesiącach o niejasnej przyczynie

CML (chronic myeloid leukemia) — przewlekła białaczka szpikowa; ALL (acute lymphoblastic leukemia) — ostra białaczka limfoblastyczna; INF- α — interferon alfa; allo-HSCT (allogeneic hematopoietic stem cell transplantation) — allogeniczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych; PEG-INF- α (pegylated interferon alpha) — pegylowany interferon alfa; HU (hydroxyurea) — hydroksymocznik; MP (mercaptopurine) — merkaptopuryna; Ara-C — arabinozyd cytarabiny; VCR (vincristine) — winkrystyna; MTX (methotrexate) — metotreksat; DOXO (doxorubicin) — doxorubicyna

PAH utrzymywały się. Po odstawieniu dazatynibu terapię CML kontynuowano, stosując nilotynib u 6 pacjentów oraz HU u 2 chorych; jeden pacjent pozostał bez leczenia [13]. Po wrześniu 2010 roku we francuskim rejestrze PH zaraportowano jeszcze 4 dodatkowe przypadki PAH, nieuwzględnione w raporcie Montani D. i wsp.

Pozostałe 7 przypadków PAH u chorych na CML długotrwale leczonych dazatynibem opisano w pojedynczych doniesieniach. Wspólnymi zgłaszanymi przez pacjentów objawami były: duszność, zmęczenie, tachykardia i wysięk opłucnowy. Tętnicze nadciśnienie płucne wystąpiło po okresie 20–39 miesięcy stosowania dazatynibu. Czterech pacjentów rozpoczęło leczenie od dawki 140 mg, jeden chory — od 100 mg, a u jednego początkowa dawka jest nieznana. U wszystkich pacjentów dazatynib odstawiono po rozpoznaniu PAH. U części pacjentów stosowano sildenafil. W wyniku tych działań obserwowano częściowe lub całkowite ustąpienie PAH [8, 9, 11, 12, 14–16].

Patomechanizm rozwoju PAH podczas terapii dazatynibem pozostaje niejasny. Ujawnianie się PAH po długim okresie stosowania dazatynibu sugeruje raczej przewlekły proces patogenetyczny niż ostrą reakcję, na przykład zapalną. Obecność wysięku w jamie opłucnej u części chorych na CML z PAH wskazuje na możliwość współdziału mechanizmów immunologicznych. Dazatynib oraz imatynib wykazują podobny efekt działania w przypadku CML, natomiast odmienny w PAH. Leki te obejmują różne spektrum kinaz tyrozynowych. Oba TKI blokują ścieżkę sygnałową PDGFR. Pobudzenie PDGFR powoduje hiperplazję mięśni gładkich naczyń płucnych, co może prowadzić do ich przebudowy i sprzyjać rozwojowi PAH. Zastanawiające jest, że imatynib blokujący PDGFR znajduje zastosowanie w leczeniu idiopatycznych postaci PAH, obniżając PAP i redukując PVR. Wydaje się, że w przypadku dazatynibu i rozwoju PAH, musi istnieć alternatywny mechanizm, do tej pory niepoznany, sprzyjający patologicznej przebudowie naczyń płucnych [13]. Hipotetycznym mechanizmem, mimo inhibicji PDGFR, wydaje się blokada kinaz z rodziny SRC oraz kinaz receptora efryny przez dazatynib [26, 27]. Proces ten może uniemożliwiać degradację aktywnych PDGFR i nasilać aktywację PDGFR i innych czynników wzrostowych, powodując niekorzystną przebudowę tętniczek płucnych. Wpływ inhibicji kinaz SRC i receptora efryny na naczynia płucne wymaga dalszych badań.

U części pacjentów z CML i PAH po odstawieniu dazatynibu stosowano nilotynib, nie obserwując niekorzystnego wpływu leku na wartości PAP, co

potwierdziło się w przypadku opisywanej przez autorów chorej [8, 11–14]. Jednak Zakrzewski i wsp. [28] odnotowali zależność podwyższonego PAP (niepotwierdzonego cewnikowaniem serca) od stosowania nilotynibu i jego dawki u chorego na CML ze współistniejącym szpiczakiem plazmocytowym. Philibert i wsp. [15] także zwrócili uwagę na możliwość wzrostu PAP po zastosowaniu nilotynibu.

W związku z coraz szerszym zastosowaniem dazatynibu i nilotynibu w pierwszej linii leczenia CML prawdopodobnie zwiększy się liczba chorych, u których potencjalnie może dojść do rozwoju chorób płuc i serca. W przypadku obecności czynników ryzyka chorób serca należy rozważyć, a u chorych z rozpoznaną chorobą serca wykonać badanie TTE i oznaczenie NT-proBNP. U pacjentów, u których pojawiają się duszność, zmęczenie, osłabienie konieczne jest przeprowadzenie diagnostyki w kierunku niedokrwistości, obecności wysięku opłucnowego, osierdziowego, niewydolności serca czy nacieków w płucach oraz PAH [1–4, 17]. Zgodnie z zaleceniami po potwierdzeniu PAH należy na stałe odstawić leczenie dazatynibem [17].

Opisany przypadek ilustruje wystąpienie ciężkiego powikłania, jakim jest PAH podczas terapii dazatynibem. Zaprzeszanie stosowania dazatynibu oraz przejściowe leczenie sildenafiliem doprowadziło do ustąpienia PAH. Dodatkowo kontynuacja leczenia CML nilotynibem umożliwiła osiągnięcie MMoR, nie wpływając niekorzystnie na PAP.

Piśmiennictwo

1. Kantarijan H.M., Shah N.P., Cortes J.E. i wsp. Dasatinib or imatinib in newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia: 2-year follow-up from a randomized phase 3 trial (DASISION). *Blood* 2012; 119: 1123–1129.
2. Bergeron A., Réa D., Levy V. i wsp. Lung abnormalities after dasatinib treatment for chronic myeloid leukemia. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2007; 176: 814–818.
3. Quintás-Cardama A., Kantarijan H.M., O'Brien S. i wsp. Pleural effusion in patients with chronic myelogenous leukemia treated with dasatinib after imatinib failure. *J. Clin. Oncol.* 2007; 25: 3908–3914.
4. De Lavallade H., Punnialingam S., Milojkovic D. i wsp. Pleural effusions in patients with chronic myeloid leukaemia treated with dasatinib may have an immune-mediated pathogenesis. *Br. J. Haematol.* 2008; 141: 734–747.
5. Ribeiro A.L., Macolino M.S., Bittencourt H.N., Barbosa M.M. An evaluation of the cardiotoxicity of imatinib mesylate. *Leuk. Res.* 2008; 32: 1809–1814.
6. Will Y., Dykens J.A., Nadanaciva S. i wsp. Congestive heart failure is a rare event in patients receiving imatinib therapy. *Blood* 2007; 110: 1233–1237.
7. TASIGNA® (nilotinib) capsules prescribing information. Novartis Pharmaceuticals Corporation, East Hanover 2010.

8. Sano M., Saotome M., Urushida T. i wsp. Pulmonary arterial hypertension caused by treatment with dasatinib for chronic myeloid leukemia. *Intern. Med.* 2012; 51: 2337–2340.
9. Mattei D., Feola M., Orzan F. i wsp. Reversible dasatinib-induced pulmonary arterial hypertension and right ventricle failure in a previously allografted CML patient. *Bone Marrow Transplant* 2009; 43: 967–968.
10. Breccia M., Efficace F., Alimena G. Progressive arterial occlusive disease (PAOD) and pulmonary hypertension (PAH) as new adverse events of second generation TKIs in CML treatment: who's afraid of the big bad wolf? *Leuk. Res.* 2012; 36: 813–814.
11. Dumitrescu D., Seck C., Freyhaus H. i wsp. Fully reversible pulmonary arterial hypertension associated with dasatinib treatment for chronic myeloid leukemia. *Eur. Respir. J.* 2011; 38: 218–230.
12. Rasheed W., Flaim B., Seymour J.F. Reversible severe pulmonary hypertension secondary to dasatinib in a patient with chronic myeloid leukemia. *Leuk. Res.* 2009; 33: 860–869.
13. Montani D., Bergot E., Günter S. i wsp. Pulmonary arterial hypertension in patients treated by dasatinib. *Circulation* 2012; 125: 2128–2137.
14. Orlandi E.M., Rocca B., Pazzano A.S. i wsp. Reversible pulmonary arterial hypertension likely related to long-term, low-dose dasatinib treatment for chronic myeloid leukemia. *Lek. Res.* 2012; 36: 4–6.
15. Philibert L., Cazorla C., Peyrre H. i wsp. Pulmonary arterial hypertension induced by dasatinib: positive reintroduction with nilotinib. *Fundam. Clin. Pharmacol.* 2011; 25 (supl. 1): 95.
16. Hennings J.K., Keller G., Baumann H.J. i wsp. Multi tyrosine kinase inhibitor dasatinib as novel cause of severe pre-capillary pulmonary hypertension. *BMC Pulm. Med.* 2011; 11: 30.
17. Sprycel (dasatinib) tablets, summary of product characteristics. September 2012.
18. Galié N., Hoepfer M.M., Hymbert M. i wsp. ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur. Heart J.* 2009; 30: 2493–2537.
19. McLaughlin V.V., Archer S.L., Badesch D.B. i wsp. ACCF/AHA 2009 Expert Consensus Document on Pulmonary Hypertension: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents and the American Heart Association: development in collaboration with the American College of Chest Physicians, American Thoracic Society, Inc., and the Pulmonary Hypertension Association. *Circulation* 2009; 119: 2250–2294.
20. Fruehauf S., Steiger S., Topaly J., Ho A.D. Pulmonary artery hypertension during interferon- α therapy for chronic myelogenous leukemia. *Ann. Hematol.* 2001; 80: 308–310.
21. Dingli D., Utz J.P., Krowka M.J. i wsp. Unexplained pulmonary hypertension in chronic myeloproliferative disorders. *Chest* 2001; 120: 801–808.
22. Garypidou V., Vakalopoulou S., Dimitriadis D. i wsp. Incidence of pulmonary hypertension in patients with chronic myeloproliferative disorders. *Haematologica* 2004; 89: 245–246.
23. García-Manero G., Schuster S.J., Patrick H., Martinez J. Pulmonary hypertension in patients with myelofibrosis secondary to myeloproliferative diseases. *Am. J. Hematol.* 1999; 60: 130–135.
24. Gupta R., Perumandla S., Patsiornik Y., Niranjan S. Incidence of pulmonary hypertension in patients with chronic myeloproliferative disorders. *J. Natl. Med. Assoc.* 2006; 98: 1779–1782.
25. Altintas A., Karahan Z., Pasa S. i wsp. Pulmonary hypertension in patients with Essentials thrombocythemia and reactive thrombocytosis. *Leuk. Lymphoma* 2007; 48: 1981–1987.
26. Oda Y., Renaux B., Bjorge J. i wsp. Csrc is a major cytosolic tyrosine kinase in vascular tissue. *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 1999; 77: 606–617.
27. Olschewski H., Nagaraj C., Tang B. i wsp. Novel role of src family tyrosine kinase (srcrk) in response of potassium channels in human pulmonary artery smooth muscle cells to hypoxia. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2011; 183: A5484.
28. Zakrzewski D., Seferyńska I., Warzocha K., Hryniewicz T. Elevation of pulmonary artery pressure as a complication of nilotinib therapy for chronic myeloid leukemia. *Int. J. Hematol.* 2012; 96: 132–135.